FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — 1961

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

N° 552

Michel THOMAS

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 8 Octobre 1927, à Paris XIIè

Présentée et soutenue publiquement le :

LES REACTIONS CUTANEES TUBERCULINIQUES DANS LE CANCER ET LES HEMOPATHIES MALIGNES

(Etude de l'action de la cortisone locale)

Président : J. BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V[e]

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — **THÈSE** — N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel THOMAS

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 8 Octobre 1927, à Paris XIIè

Présentée et soutenue publiquement le :

LES REACTIONS CUTANEES TUBERCULINIQUES DANS LE CANCER ET LES HEMOPATHIES MALIGNES

(Etude de l'action de la cortisone locale)

Président : J. BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V[e]

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) et SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) et BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) et DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) et POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÉZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMPLIME (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

A Monsieur le Docteur Julien HUBER

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

dont l'exemple a décidé
de notre avenir.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé P.F. DENOIX

en témoignage de reconnaissance pour sa constante bienveillance.

A Monsieur le Docteur Jean FAUVET

qui nous a dispensé son enseignement pendant plusieurs années, a inspiré cette thèse et nous a guidé dans notre travail.

A Monsieur le Docteur G. CANETTI

dont les conseils nous ont été précieux.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur FEVRE
Monsieur le Docteur MICHON
Monsieur le Docteur MAHOUDEAU
Monsieur le Docteur SERINGE
Monsieur le Professeur FAUVERT
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Docteur LEREBOULET
Monsieur le Docteur CLAISSE

Internat :

Monsieur le Docteur DELAFONTAINE
Monsieur le Professeur Agrégé P.F. DENOIX
Monsieur le Docteur FAUVET

Travail de l'Institut Gustave ROUSSY

Centre Clinique et Thérapeutique

Directeur : P.F. DENOIX

INTRODUCTION

Après avoir beaucoup préoccupé plusieurs générations de chercheurs et de cliniciens, la question des rapports entre tuberculose et cancer, qu'il s'agisse de parenté ou d'antagonisme, appartient désormais au domaine de l'histoire.

Il en est de même de l'étiologie tuberculeuse présumée de la maladie de Hodgkin depuis que cette affection est classée dans le cadre des affections malignes du système réticulo-endothélial.

On voit cependant publier périodiquement des cas d'association dans un même organe ou dans un même organisme de tuberculose d'une part et de cancer épithélial ou de maladie de Hodgkin d'autre part qui pourraient bien traduire quelques préoccupations pathogéniques dans l'esprit de leurs auteurs. Les centres anticancéreux n'observent de telles associations que dans une proportion de cas ne dépassant pas l'incidence habituelle de la tuberculose dans un centre hospitalier quelconque.

Plus intéressante peut-être serait, dans la perspective des relations hôte-tumeur, l'étude à grande échelle

des réactions cutanées tuberculiniques chez les cancéreux.

Le caractère anergisant de la maladie de Hodgkin, connu depuis près de trente ans paraît en effet ne pas être exclusif de cette affection et pouvoir se rencontrer dans presque toutes les affections malignes du système réticulo-endothélial.

Il n'était pas impossible de concevoir que le cancer, parvenu à un certain degré de diffusion puisse entraîner une anergie comparable à celle de la maladie de Hodgkin bien que de mécanisme différent. Ce premier point a fait l'objet de la première partie de ce travail.

D'autre part, les variations de l'allergie cutanée tuberculinique au cours de la maladie de Hodgkin est un phénomène connu mais trop rarement vérifié et dont l'interprétation n'est pas unanimement admise.

La cortisone qui appartient à l'arsenal thérapeutique de la maladie de Hodgkin pouvait avoir une action particulière sur l'allergie tuberculinique chez ces malades. Ce second point a fait l'objet de la deuxième partie de ce travail.

HISTORIQUE

I - CANCER ET TUBERCULOSE

BAYLE (1810) observe que cancer et tuberculose peuvent exister dans le même poumon mais il pense que les deux processus morbides doivent être différenciés.

ROKITANSKY (1854) va plus loin et admet qu'il existe un antagonisme entre les deux maladies.

VON HEIDER (1866) est d'un autre avis; il s'agit pour cet auteur de deux manifestations différentes de la même affection constitutionnelle. BRUDEL (1872) tente même de provoquer la tuberculose par injection de matériel carcinomateux.

La découverte du bacille de Koch (1882) ne met pas fin à la controverse puisque MAC CASKEY (1908) exprime encore l'opinion que le bacille de Koch pourrait être la cause du cancer.

Le problème à la fin du XIXème siècle consiste à savoir si les deux maladies sont antagonistes ou si, au contraire, le bacille de Koch est responsable de certains cas de cancer.

Deux catégories de travaux vont tenter d'éclairer le débat : les uns statistiques sur un grand nombre d'autopsies, les autres expérimentaux.

Parmi les études statistiques, citons : LUBARSCH, 1888, ROTH, 1889, ZAHN, 1902, OPHULS, 1926.

Les conclusions des auteurs sont contradictoires, les uns admettant la parenté, les autres l'antagonisme entre les deux affections.

SUZUE (1927) sur 4207 autopsies note, comme ROKITANSKY que les organes les plus atteints par l'une ou l'autre maladie sont différents et qu'en cas d'association, les métastases sont moins fréquentes qu'en cas de cancer sans tuberculose associée.

PEARL (1929) sur 7500 autopsies découvre 816 cancers; il prend pour comparer un lot de 816 sujets non cancéreux de même sexe, même âge, même race, même date approximative de décès et note :

chez les cancéreux 6, 6 % de tuberculose associée,

chez les non-cancéreux, 16, 3 % de tuberculose active.

par contre, les lésions anciennes de tuberculose sont sensiblement égales dans les deux groupes.

L'auteur conclut à un antagonisme entre tuberculose active et cancer, antagonisme qui disparaît lorsque la tuberculose se stabilise et se cicatrise. Partant de ces données, il va jusqu'à suggérer la tuberculinothérapie du cancer.

Cette suggestion n'est d'ailleurs pas nouvelle puisqu'en 1902 MAC CASKEY écrit : "dans la perspective de cet apparent antagonisme, et de la rétrocession possible du cancer après usage de tuberculine, il semblerait intéressant d'essayer l'injection locale systématique de tuberculine dans le tissu cancéreux".

Mais six mois après PEARL, CARLSON et BELL sur 11.195 autopsies estiment non justifié l'antagonisme relevé par PEARL.

A ces travaux statistiques viennent s'ajouter un grand nombre de travaux expérimentaux qui font suite à ceux de BRUDEL déjà cités.

Les plus représentatifs sont ceux de CENTANNI et REZZESI (1926) qui notent l'inhibition du développement des tumeurs greffées chez les animaux qui reçoivent en un autre point du bacille de Koch virulent.

TEUTSCHLANDER (1930) rapporte des conclusions analogues : le bacille de Koch serait capable de créer une immunité non spécifique contre le sarcome de Rous.

Telle n'est pas l'opinion de CHERRY (1929) qui conclut que le bacille de Koch est un agent indirect mais essentiel dans la formation du cancer chez la souris. APPELMANS en 1934 soutenait également que la tuberculose expérimentale n'empêche pas l'éclosion du cancer du goudron chez le lapin, et renforce la malignité du cancer expérimental.

Ainsi à une époque encore très récente, le problème ne paraissait nullement résolu.

Pour les cancérologues cliniciens, cependant, la question posée sous cette forme devenait caduque et HUGUENIN, FAUVET, BOURDIN (1949) concluent que "les notions d'antan ... ne semblent pas résister à l'étude minutieuse de faits suffisamment nombreux. La coexistence de tuberculose et de cancer n'est pas très fréquente. Lorsqu'elle existe, les deux maladies évoluent individuellement l'une et l'autre, aussi bien successives que concomitantes et de localisation voisine ou au contraire lointaine dans l'organisme".

Curieusement malgré l'ampleur et à certaines époques l'acuité du problème, l'étude des réactions cuta-

nées tuberculiniques ne semble pas avoir retenu de nombreux auteurs.

Nous n'avons relevé dans la littérature qu'un nombre très modeste d'études de l'allergie tuberculinique chez les cancéreux.

HOLMGREEN cité par Huguenin, Fauvet et Bourdin, semble le premier en date à faire mention de ces résultats : il note la fréquente négativité de la cuti-réaction chez les cancéreux.

Puis vient JOUSSET qui, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1926, range le cancer épithélial dans les affections anergisantes, car il a constaté 17 cas négatifs sur 22.

RENAUT, à la suite de la communication de Jousset, fait la même année une vérification sur 50 cas de cancers épithéliaux. Ses conclusions sont différentes de celles de Jousset. Lorsque le cancer est à son début (32 malades), la cuti-réaction est positive dans 23 cas, soit 72 % des cas. Lorsque le cancer est à sa phase terminale, ou bien a provoqué une déchéance organique plus ou moins complète, la cuti-réaction est faible ou nulle. Renaut en tire deux lois :

- la négativation de la cuti-réaction est donc chez le cancéreux une des nombreuses manifestations de l'état cachectique.

- la présence d'une néoplasie maligne, même en pleine évolution, ne suffit pas à provoquer une modification de l'état d'allergie cutanée tuberculinique.

BELLETOILLE, dans sa thèse soutenue à Paris en 1938, n'inclut pas le cancer dans sa liste pourtant longue d'affections anergisantes.

La question est reprise en 1952 par CENCI et FABIANI qui font une étude allergométrique assez

complète chez un certain nombre de cancéreux, de malades atteints d'hémopathies malignes et de tuberculeux.

Il apparaît sur les tableaux de Cenci et Fabiani que la majorité des malades atteints de tumeurs malignes présentent des réactions tuberculiniques positives.

Ces conclusions sont également celles de ROTTA (1938) sur 42 cas dont 11 négatifs et de MARGOTTINI et NEGRI (1941) qui obtiennent 42 réponses positives sur 61 cas.

II - MALADIE DE HODGKIN ET TUBERCULOSE

PALTAUF et STERNBERG (1897 et 1898) à qui on doit la description des critères cliniques et histologiques de la lymphogranulomatose maligne croyaient à l'étiologie tuberculeuse de la maladie puisque dans les 15 cas qu'ils étudiaient ils retrouvaient dans 13 d'entre eux une association manifeste histologique ou bactériologique de tuberculose folliculaire typique.

L'étude des rapports de la tuberculose et de la maladie de Hodgkin a fait l'objet de nombreux travaux qui n'ont pas permis d'établir la preuve formelle d'une parenté quelconque.

Citons entre autres le travail FRAENKEL et MUCH (1912) qui décrivent des granulations antiforminorésistantes et gram positives qu'ils identifient à certaines formes spéciales de bacille de Koch.

L'étude des réactions cutanées tuberculiniques devait contribuer à préciser cette notion.

REED (1902) apporte 8 observations de maladie de HODGKIN chez des sujets âgés de moins de 17 ans pour sept d'entre eux. Chez cinq malades la cuti-réaction était négative.

BASTAI (1924) publie également 8 observations comportant une cuti-réaction négative. L'âge de ses malades est plus élevé que dans les cas de Reed.

BRUSA (1925) cité par Rotta apporte 7 cas chez l'enfant dont 5 restèrent négatifs tout au long de l'évolution, et 2 devinrent positifs et même phycténulaires à la période toute terminale.

BASTAI (1928) dans une seconde étude publie une série de 24 cas dont 22 avec cuti-réaction négatives et 2 légèrement positifs à l'intradermo-réaction.

NOBECOURT et Coll. en 1930 et 1933 réunissent 9 observations chez l'enfant et chez l'adolescent. L'un de ces malades âgé de 16 ans était positif. Les autres âgés de 5 à 10 ans étaient négatifs.

HUGUENIN et FOULON en 1932 insistent sur la fréquente négativité de la cuti-réaction au cours de la maladie de Hodgkin.

La quasi-totalité des auteurs font état de la même constatation (PARKER, WALLHAUSER, STEINER, ROTTA, BELLETOILLE, SOHIER, DUBIN, ROTTINO et HOFFMANN JUSTIN BESANCON, ITELSON, FOURESTIER, SCHIER, TORTAROLO).

Citons enfin l'étude récente de ENNUYER et BACQ qui notent 24 malades négatifs sur 50.

Peu d'auteurs font état de résultats inverses : GADRAT (1936) qui obtient 10 réactions positives au 1/1000ème chez 10 malades. WEISSMANN-NETTER constate la fréquente négativité de la cuti-réaction mais la positivité de l'intradermo-réaction.

III - CORTISONE ET CUTI-REACTION

Dès l'apparition de la cortisone en thérapeutique, le

problème se pose d'établir ses indications et contre indications chez les tuberculeux.

Les premiers résultats furent défavorables tant dans le domaine expérimental que dans le domaine clinique. Quelques observations sporadiques faisaient pourtant état d'améliorations cliniques et radiologiques (FAVOUR, 1950, FREEMAN et Coll. 1950. LE MAISTRE et THOMPSETT, 1951).

En France EVEN, SORS et Coll. (1955) publient une étude très complète de la question qu'ils ont reprise sur le plan clinique, radiologique, histologique et biologique. Leurs conclusions sont en faveur de la corticothérapie de la tuberculose.

Très rapidement les auteurs s'intéressent au devenir des réactions cutanées tuberculiniques chez les sujets traités par A.C.T.H. ou corticoïdes.

Il s'agit d'abord de travaux expérimentaux :

- HARRIS et HARRIS (1950) chez le lapin.

- BLOCH, VENNESLAND et GURNEY, OSGOOD et FAVOUR (1951) chez le cobaye; ces auteurs concluent à une négativation complète et transitoire.

- D'autres auteurs ne constatent qu'une simple diminution des réactions cutanées tuberculiniques :

- STOERK; SHALDON et CUMMING; DERBES (1950)

- LICHTWITZ, de SEZE et Coll. GELL et HINDE (1951) qui font une étude histologique de la réaction.

- BUNN et DROBECK (1952).

- VAN DANZEISEN; BRYGOO (1953).

Presque en même temps, d'autres auteurs faisaient état de leurs constatations chez l'homme :

- LE MAISTRE et Coll. (1951).

- WALMER, THOMPSON, LICHTENSTEIN (1952)

- BOVORNKITTI et Coll. (1960).

Là, comme chez l'animal, il y a inhibition.

Certains cependant observent des résultats contraires et font état de positivation (COSTE et Coll., 1951; P. BOURGEOIS et VIC DUPONT, 1952; TRUELOVE, 1957).

Ces études sont complétées par l'analyse des effets locaux de la cortisone en pommade ou des préparations injectables :

- BERNARD et KREIS; VOLLNER en 1951;

- KAWAMURA et TATAI, 1954;

- ROSSI, BARTOLOZZI, 1956;

- GOLLI, SHIPER et VELICHI, 1958;

- GONZALES MONTAMER et BIONDINI, LEVY et RUSSEL, RAGAZINI et LA GANZA, RODIONOVA en 1959;

- STEREN et GRICHEISEN en 1960.

Il faut encore citer les nombreux travaux expérimentaux de LONG et Coll. depuis 1952 sur le mécanisme biochimique de l'inhibition constatée par les auteurs.

MOYENS D'ETUDE

I - NOMBRE DE CAS

Notre étude porte sur 213 cas de cancer comprenant:

- 24 cancers bronchiques,
- 46 cancers du sein,
- 45 cancers de l'utérus,
- 48 cancers de l'oesophage,
- 50 cancers de la sphère O. R. L.

et sur 33 hémolymphopathies malignes.

II - TECHNIQUE

Nous avons pratiqué chez ces malades une étude de la dilution tuberculinique minima active en utilisant la tuberculine purifiée de l'Institut Pasteur pour injections intra-dermiques.

Dans un premier temps étaient pratiquées deux injections à 1 et à 10 unités ainsi qu'une injection intra-dermique témoin de sulfate de codéine au 1/1000ème.

La réaction à la codéine est précoce et se lit dans la demi-heure qui suit l'injection; elle est de type urticarien et disparait dans les heures qui suivent. La plus grande et la plus petite dimension exprimées en millimètres étaient notées pour chaque malade.

Le résultat des deux premières dilutions de tuberculine était lu quatre jours après l'injection et exprimé en millimètre d'induration, sans tenir compte de l'érythème. Ont été considérées comme négatives toutes les réactions ne comportant pas d'induration, même quand existait un érythème franc et toutes les réactions dont l'induration était inférieure à 5 millimètres.

Lorsque les intra-dermo-réactions à 1 et 10 unités étaient négatives, une dernière injection à 100 unités étaient pratiquée et lue dans les mêmes conditions que les précédentes.

En ce qui concerne la cortisone, nous nous sommes proposé comme objectif dans ce travail de vérifier si on observait une positivation de l'intra-dermo-réaction sous cortisone locale comme l'ont publié un certain nombre d'auteurs.

Nous ne disposions malheureusement que d'un petit nombre de malades atteints de maladies anergisantes malignes du système sanguin, si bien que notre étude n'a pu porter que sur dix malades.

5 d'entre eux furent badigeonnés sur la face antérieure de l'avant-bras avec la pommade à l'hydrocortisone à 1 % à raison de deux badigeonnages par jour pendant 5 jours. Le cinquième jour étaient pratiquées deux intra-dermo-réactions à 100 unités de tuberculine, l'une dans la zone de badigeonnage, l'autre à l'avant-bras du côté opposé.

4 autres malades reçurent avant l'injection intra-dermique de tuberculine une injection sous-cutanée d'hydrocortisone à 1 %.

En outre un malade a reçu un mélange de tuberculine purifiée et d'hydrocortisone dans une proportion convenable pour qu'1/10 de cc contienne 100 unités de tuberculine, et 1,25 mg d'hydrocortisone.

RESULTATS

I - CANCER ET CUTI-REACTION

Si l'on fait abstraction des publications de HOLMGREEN et JOUSSET, les quelques auteurs qui ont abordé la question ne considèrent nullement le cancer comme étant une affection anergisante. A l'inverse, si l'on se place du point de vue du très hypothétique "terrain cancéreux", aucun argument statistique ou expérimental ne permet d'envisager un quelconque rapport.

Mais dans les rapports de la tumeur et de son hôte, il n'est pas inconcevable que le retentissement du processus malin sur l'organisme qui l'héberge se traduise entre autres par une modification de l'allergie cutanée tuberculinique. Dans le domaine immunologique, plusieurs travaux font état d'une baisse du taux de properdine dans le serum des cancereux et ceci avant que la tumeur ait provoqué de profondes perturbations du métabolisme protidique.

Il est vrai que l'allergie tuberculinique est un cas très spécial du conflit antigène-anticorps et qu'elle se place en marge des phénomènes immunologiques humoraux. Mais son caractère tissulaire et cellulaire, sa traduction retardée n'exclut pas à priori une modification de la réponse

cutanée à la tuberculine au stade de diffusion métastatique ou lors d'une poussée évolutive. C'est ce premier point que nous avons voulu vérifier.

D'autre part, en comparant plusieurs localisations différentes, nous avons cherché s'il existait une différence significative dans la fréquence des réponses positives et dans la dilution minima active.

Enfin, nous avons éliminé les deux principaux facteurs de négativation : l'âge et la perte de poids importante.

Nos résultats sont schématisés dans un certain nombre de tableaux.

Le tableau I résume notre population et mérite un certain nombre de remarques.

1°) - Les malades atteints de maladie de Hodgkin ou d'hémopathie maligne constituent le groupe où l'âge moyen est le plus faible, ce qui fausse un peu la comparaison avec les autres groupes. D'autre part, la faiblesse des effectifs de ce groupe rend difficile la comparaison par sexe à l'intérieur de ce groupe d'une part, et avec les autres groupes d'autre part.

2°) - Chaque fois que cela était possible, nous avons noté le stade dans lequel était classé le ou la malade. Mais ceci n'était possible que pour les localisations ayant fait l'objet d'une classification internationale; et même à l'intérieur de ces localisations un certain nombre de malades ne sont pas classables; ce sont ceux qui ont subi en ville une intervention chirurgicale et ont été adressés à l'Institut Gustave ROUSSY pour un traitement complémentaire. Chez ces malades manquaient les éléments cliniques indispensables à la classification. Il en est de même pour les deux cas de cancer du sein qui n'ont pu être classés dans la colonne récidive ou métastase.

TABLEAU I

Description de la population

Diagnostic	Nombre	Age moyen	Stades					Récidive ou métastase		
				1	2	3	4	?	non	oui
Leucémie Hodgkin	33	42,1								
Bronches	24	57,7						0	22	2
Sein	46	58,6	18	0	5	18	5	2	15	29
Utérus	45	54,2	13	4	10	11	7	0	39	6
Oesophage	48	61,3						0	48	0
O.R.L.	50	59 1						0	50	0

TABLEAU II

Le tableau II résume les résultats globaux des réactions en fonction de la localisation. En raison des faibles différences d'âge, on n'a pas effectué de corrections par âge. Les comparaisons sont faites par sexe.

HOMMES

	-	+	?	Total	% de négatifs
K bronches	7	16	1	24	30% ($\frac{7}{23}$)
K oesophage	12	32	4	48	27 %
K. O. K. L.	5	45	0	50	10%

FEMMES

	-	+	?	Total	% de négatifs
K sein	20	23	3	46	47% ($\frac{20}{43}$)
K utérus	20	22	3	45	45 %

Remarques sur le tableau II

Si l'on compare à l'intérieur d'un même sexe le pour-

centage de réactions négatives d'une localisation à l'autre. On constate l'absence de différence sensible. C'est ainsi que dans notre groupe de femmes, les chiffres sont même remarquablement identiques (47 % et 48 %).

Dans notre groupe d'hommes il y a lieu de ne pas tenir compte de la différence de 10 % à 30 % entre cancers de la sphère O.R.L. et cancers des bronches, car les effectifs sont très inégaux et le calcul statistique confirme l'absence de signification.

Entre les deux sexes, on constate une différence qui n'est imputable qu'au sexe.

TABLEAUX III

Dans les tableaux III on a étudié la réaction par dilution minima active dans différentes localisations chez les sujets positifs.

Etant donné le très petit nombre de sujets réagissant à une unité de tuberculine purifiée, nous avons bloqué dans un même groupe des sujets réagissant à une et à 10 unités. La faiblesse des effectifs est ici aggravée par le fait que sont éliminés tous les sujets totalement négatifs. Il faudrait des effectifs beaucoup plus considérables pour percevoir une différence significative du point de vue statistique dans la dilution minima active. Cependant, ces premiers résultats vont dans le même sens que les chiffres globaux de positivité et de négativité : il n'y a pas à l'intérieur d'un même sexe de sensibilité plus grande pour une localisation donnée.

TABLEAUX III

HOMMES

	- 1° et 2° dil. + 3° dil.	+ 1° et 2° dil.	Total
K bronches	7	9	16
K oesophage	7	25	32
K O.R.L.	17	28	45

FEMMES

	- 1° et 2° dil. + 3° dil.	+ 1° et 2° dil.	Total
K sein	9	14	23
K utérus	7	15	22

TABLEAU IV

Dans le tableau IV nous avons cherché s'il existait un rapport entre la gravité du cancer et le pourcentage des réactions négatives.

		-		-Total	% Signific.
K sein	Sans rec. ou metast.	4	11	15	25%
	avec rec. ou met.	16	12	28	57%
K col	Stade 1 + 2	7	7	14	50%
	Stade 3 + 4	10	6	16	62%
K oesophage	Stade 1	7	13	20	35%
	Stade 2	1	12	13	77%
K O.R.L.	Stade 1	1	10	11	9%
	Stade 2	3	24	27	11%

Remarques sur le tableau IV

En ce qui concerne le pronostic, nous nous sommes basé sur la classification internationale quand elle existait comme nous l'avons vu.

Pour les localisations où cette classification manque nous avons appliqué un coefficient 1 à 2 selon l'étendue de la lésion ou son retentissement fonctionnel.

C'est ainsi que sont classés : 1 les cancers de l'oesophage n'entrainant qu'une dysphagie modérée n'ayant pas nécessité de gastrostomie, et 2 les cancers de l'oesophage déjà traités en récidive et les formes ayant nécessité une gastrostomie.

Pour les cancers O.R.L. sont classées : 1 les lésions très limitées, avec ou sans adénopathies mais sans autre métastase identifiée au moment de l'intra-dermo-réaction, et 2 les formes récidivées et métastasées.

Cette classification bien que grossière nous a paru suffisante pour vérifier s'il existait un rapport quelconque entre l'état de l'allergie cutanée tuberculinique et la gravité du cancer.

On voit dans le tableau IV précédent que le seul résultat en faveur de cette hypothèse concerne le cancer du sein. Les chiffres sont cependant loin de la limite de signification; il y aurait intérêt à poursuivre les recherches sur un plus grand nombre de malades.

TABLEAUX V

Nous étudions dans le tableau V l'effet de l'amaigrissement sur le résultat des intra-dermo-réactions. Il était en effet nécessaire de tenir compte de ce facteur dans l'interprétation des résultats. Mais l'absence de différence significative d'une localisation à l'autre du pourcentage des négatifs rendait cette précaution inutile.

Cependant, nous avons constaté que les hommes et les femmes réagissaient différemment à l'amaigrissement.

La perte de poids moyenne était obtenue en soustrayant le poids du malade le jour où était pratiquée l'intra-dermo-réaction du poids habituel avant les premiers symptômes du cancer. Les données en ce qui concerne le poids habituel avant la maladie sont évidemment criticables (chan-

gement de balance, pesée habillé en ville et légèrement vêtu à l'hopital), mais les causes d'erreurs étaient les mêmes pour l'ensemble des malades et les différences de poids pouvaient donc être comparées. La moyenne de cette perte de poids s'est trouvée telle que pour avoir une comparaison valable, nous avons scindé les malades en deux groupes :

- ceux qui avaient perdu 10 % ou plus de leur poids habituel.

- ceux qui avaient perdu moins de 10 % de leur poids ceux qui avaient grossi, et ceux dont le poids était resté identique.

Dans le groupe de femmes, la réponse était celle que nous attendions : les femmes qui avaient le plus maigri avaient le plus fort pourcentage de négativité (77 % contre 40 %), les chiffres étant significatifs dans la terminologie statistique.

Dans le groupe d'hommes, par contre, pourtant plus nombreux, il n'en a rien été. Il se trouve même, paradoxalement, que le plus fort pourcentage de négatifs se trouve parmi ceux qui ont le moins maigri.

TABLEAUX V

FEMMES

	ID -	ID +	Total	% -
Poids 1	8	12	20	40%
Poids 2	10	38	13	77%

HOMMES

	-	+	Total	% -
Poids 1	14	33	47	30%
Poids 2	16	55	71	23%

TABLEAU VI

HOMMES

Age	-	+	Total	% -
< 40	8	1	9	89%
40-49	3	10	13	25%
50-59	20	35	55	36%
60-69	20	30	50	40%
70	8	4	12	67%

Remarques sur le Tableau VI :

Pour ce qui est de l'influence de l'âge, nous avons obtenu les résultats attendus, à savoir une augmentation progressive du taux de négatifs, au fur et à mesure qu'on s'adressait à des tranches d'âges plus élevés.

Le chiffre de 89 % de négatifs observé chez des sujets de moins de 40 ans vient d'une part de la faiblesse des effectifs et d'autre part du fait que tous ces malades jeunes étaient atteints d'hémolymphopathies malignes anergisantes.

TABLEAU VII

Dans le tableau VII, nous faisons une étude globale comparée par sexe. Les chiffres montrent qu'il existe une différence significative d'un sexe à l'autre. Etant donné qu'il n'y a pas de différence à l'intérieur d'un même sexe entre les différentes localisations, on a bloqué ces différentes localisations de façon à augmenter les effectifs.

Devant cette différence significative se pose la question de savoir à quoi elle doit être imputée, au sexe lui-même ou à la localisation. Nos effectifs sont trop faibles pour pouvoir répondre à la question.

	-	+	Total	% -
Hommes (bronches oesophage, O.R.L.	24	93	117	21%
Femmes (sein, utérus)	40	45	85	47%

TABLEAU VIII

Le tableau VIII résume les relations pouvant exister entre la réaction à la codéine et la réaction à la tuberculine. Pour ce qui est de la codéine, nous avons pris la plus grande dimension, sans tenir compte de la surface. L'étude de la liaison entre réaction à la codéine et réaction à la tuberculine à sexe constant, ne donne aucun résultat significatif. Les classes faites pour la réaction à la codéine sont inférieure à 20 mm et supérieure ou égale à 20 mm.

	% réaction - codéine 20	% réaction - codéine 20	Signific.
Sexe masculin	28%	25%	s
Sexe féminin	42%	54%	s

II - INTRA-DERMO-REACTION ET HEMOLYMPHOPATHIES MALIGNES.

La négativité de la cuti-réaction fait maintenant partie du tableau clinique de la maladie de Hodgkin.

Parmi les statistiques récentes, très nombreuses sur ce point, on relève des chiffres tels que 47 % (HOYLE, DAWSON, et MATHER (1954), 83 % (FABIANI, PASQUALI, 1956), 48 %(ENNUYER et BACQ, 1957), 42,5 % (TORTAROLO, 1959).

Les chiffres que publient Ennuyer et Bacq ont été soumis à l'analyse statistique et sont absolument significatifs si on les compare au pourcentage de tuberculinisation de la population. Il s'agit d'un élément mineur mais qui peut cependant contribuer à aider le diagnostic de la maladie de Hodgkin bien qu'il soit loin d'être formel. C'est surtout dans la différenciation entre les adénopathies hodgkiniennes et tuberculeuses que les réactions cutanées tuberculiniques sont utiles. en effet, il semble que la maladie de Hodgkin n'est pas la seule affection maligne du système hémolymphopoiétique à s'accompagner de la négativité de la cuti-réaction.

Censi et Fabiani, sur dix cas de leucose aigue, notent dix réponses négatives aux injections intradermiques à dose croissante. Par contre, pour ces auteurs, la leucose lymphoïde chronique et la leucose myéloïde chroni-

que ne présente aucune particularité des réactions tuberculiniques.

FAIRLEY et MATTHIAS (1960) sur 138 cas de "réticulose", c'est-à-dire, pour ces auteurs, d'hémolymphopathies malignes de toute nature rapporte 45 % de cas négatifs.

En ce qui nous concerne, sur 17 malades atteints de maladie de Hodgkin, nous avons observé 12 négativités à 100 unités de tuberculine purifiée et 5 positivités à l'une ou l'autre de nos dilutions.

Au cours d'autres hémopathies malignes comprenant 4 leucoses myéloïdes chroniques, âgées respectivement de 64, 52, 41 et 35 ans, nous avons eu 3 réponses négatives et 1 réponse positive. Parmi les 3 réponses négatives l'un concerne un homme de 64 ans, ayant des antécédents tuberculeux (Obs. N°1)

OBSERVATION N°1

P. Constantin n°6O1631, 52 ans.

Malade traité depuis 1953 pour tuberculose pulmonaire bacillifère par cures répétées de PAS, streptomycine, rimifon. Subit en 1958 une cure de désintoxication éthylique à l'Hospice Psychiâtrique de Villejuif. Au cours de son séjour à l'Hospice, on découvre une splénomégalie avec anesthénie, amaigrissement, anémie et une hyperleucocytose à 75.800 globules blancs. Il est adressé à l'Institut Gustave Roussy le 23 mars 1960. La numération à cette date montre 3.240.000 hématies, 115.000 plaquettes, 113.600 globules blancs, dont 57 % de granulocytes jeunes.

Le diagnostic de leucose myéloïde chronique étant posé, le malade est mis au Myleran, 3 comprimés puis 1 comprimé par jour qui provoque une amélioration clinique

et hématologique nette.

Le malade part en convalescence le 1er juin 1960. Il est revu en septembre 1960 en poussée évolutive avec 2.280.000 hématies, 108.000 globules blancs, dont 25 % de granulocytes jeunes et 3 % d'hémoblastes, 75.000 plaquettes. Traitement : Myrelan, transfusion. Nouvelles amélioration, le 16 novembre 1960, 8.800 globules blancs, le 14 décembre 1960, 21.600 globules blancs, le 18 Janvier 1960, nouvelle rechute 262.000 globules blancs. C'est à cette époque qu'est pratiquée chez ce malade l'étude de la dilution minima active à la tuberculine qui montre la négativité de l'intra-dermo-réaction à 100 unités de tuberculine purifiée.

3 leucoses lymphoïdes chroniques âgées respectivement de 68 ans, 57 ans et 49 ans furent négatives dans 2 cas, positive dans 1 cas.

3 lymphosarcomes, âgés respectivement de 61 ans, 31 ans et 24 ans furent deux fois positifs et 1 fois négarif.

Un homme de 49 ans, atteint de leucose aiguë était négatif à 100 unités.

Nous nous contentons de rapporter les chiffres, sans en tirer de conclusion.

III - CORTISONE ET INTRA-DERMO-REACTION

a) - Etat actuel de la question :

Il est admis par la majorité des auteurs que la cortisone, tant par voie générale que locale, diminue ou efface transitoirement les réactions cutanées tuberculiniques, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Cependant une minorité d'auteurs aboutissent à des conclusions opposées.

TRUELOVE (1957) chez des sujets négatifs atteints d'affections diverses non malignes voit les réactions tuberculiniques se positiver dans 20 cas sur 24, après quelques jours de traitement à la prednisone, ou à la prednisolone à la dose de 50 mg par jour. Il est vrai qu'il s'agit de sujets âgés présentant, dit l'auteur, des signes nets d'insuffisance surrénalienne.

En France, COSTE et coll. dès 1951, soumettaient 16 malades à l'exploration tuberculinique après traitement par corticoïdes. L'un atteint de maladie de Hodgkin, restait négatif. Sur les 15 autres, 10 présentaient une augmentation de leurs réactions cutanées dès le cinquième jour de traitement. D'autre part, le délai séparant l'injection de tuberculine de l'apparition de la réaction maxima se trouvait raccourci de 1 à 3 jours. Ultérieurement les réponses exagérées s'atténuaient dans des délais variables après arrêt du traitement. Quant aux 5 autres malades, ils avaient au contraire des réactions moins fortes qu'avant le traitement. Les auteurs concluaient que dans 75 % des cas, il y a une exagération des réactions cutanées à la tuberculine sous l'influence de la cortisone.

P. BOURGEOIS et VIC DUPONT (1952) sur 19 cobayes constataient 50 % de réponses exagérées et 50 % de réponses atténuées ou identiques après corticothérapie par voie générale. Chez l'homme (18 sujets non-tuberculeux) les réactions étaient dans l'ensemble augmentées avec là encore raccourcissement de la période de latence.

Par voie locale au contraire, qu'il s'agisse de badigeonnage ou d'introduction par voie intra-dermique d'un mélange de tuberculine ou d'hydrocortisone, la quasi totalité des auteurs concluent à une diminution de l'intensité des réactions.

Il y a cependant quelques rares exceptions.

Fairley et Matthias ont rapporté quelques cas de réponses devenues positives en présence de cortisone. Le fait s'observait chez 8 % des 138 malades atteints d'hémopa-

thies malignes et chez 7 % d'un groupe de 116 sujets témoins bien portants. Par contre, dans un groupe de 43 malades, atteints de cancers de diverses localisations, les auteurs ne constataient aucune réaction positive après injection du mélange. Il est vrai que chez tous les autres malades, les auteurs constataient au contraire une diminution d'intensité des réactions.

Il faut également citer Levy et Russell qui ont constaté une légère aggravation de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine lorsque la pommade à l'hydrocortisone est appliquée le même jour que l'intra-dermo-réaction. Par contre, lorsque le badigeonnage est effectué vingt quatre heures après l'intra-dermo-réaction, c'est une diminution d'intensité qui s'observe surtout chez les sujets réagissant très fortement en l'absence de cortisone.

Reste enfin l'expérience de CITRON et SCADDING(1957) Les auteurs désensibilisent leurs sujets à la tuberculine, puis injectent par voie intradermique un mélange de tuberculine et de cortisone qui provoque une réapparition des réponses positives dans 70 % des cas.

Au cours de la maladie de Hodgkin, on observe fréquemment des variations des tests tuberculiniques qui sont généralement attribuées aux rémissions thérapeutiques. Ainsi Bastaï dans 2 cas admettait que l'influence anergisante de la maladie s'atténuait sous l'effet du traitement et permettait la réapparition d'une réaction positive.

Foulon rapporte le cas d'une malade de 23 ans chez laquelle la réponse est positive entre deux poussées thermiques et se négativera ultérieurement.

Rotta publie 5 cas de réponse positive après traitement. De même JACKSON et PARKER et Justin Besançon.

Ennuyer et Bacq rapportent un cas de réponse positive chez une fillette de dix ans, antérieurement négative, mais il n'exclue pas la possibilité d'une primo- infection.

Si l'on s'en tient à la conception de Bastaï, on peut admettre que les rémissions thérapeutiques obtenues sous l'influence de la cortisone au cours de la maladie de Hodgkin pourraient être facteurs d'inhibition de l'influence angergisante de la maladie et que des réactions positives pourraient s'observer dans ces conditions.

Mais nous nous sommes limités à l'étude des effets de la cortisone locale sur l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez des sujets négatifs à 100 unités.

b) Résultats

1 - Badigeonnage

Les 5 malades se répartissent de la façon suivante :

GUIL...	68 ans	Leucose lymphoïde chronique
LE BOR.	30 ans	Hodgkin
BEA...	26 ans	Hodgkin
LE GU.	21 ans	Hodgkin
BAM..	21 ans	Hodgkin

Aucun de ces malades ne présenta de réaction positive après intra-dermo-réaction à 100 unités, sur peau badigeonnée à la pommade à l'hydrocortisone dans les conditions que nous avons déjà vues.

2 - Injection sous cutanée

Les 4 malades chez lesquels nous avons pratiqué l'intra-dermo-réaction à 100 unités de tuberculine après avoir injecté en sous-cutanée 10 mg. d'hydrocortisone se répartissent de la façon suivante :

PASC....	64 ans	Leucose myéloïde chronique
GRAN....	62 ans	Hodgkin
FREM...	41 ans	Hodgkin
LAF....	31 ans	Hodgkin

Là encore nous n'avons obtenu aucune réaction positive.

Notons au passage que pour la plupart de ces malades il n'a pas été possible d'obtenir avec certitude la notion de la positivité de la cuti-réaction antérieurement à la maladie.

Cependant, pour le malade atteint de leucomyéloïde chronique, nous avions la notion d'antécédents de tuberculose pulmonaire bacillifère (observation N°1).

3 - Un dernier malade CHES... 35 ans.

Leucose myéloïde chronique a reçu en intradermique un mélange de tuberculine purifiée à 100 unités et d'hydrocortisone 1;25 mg et un témoin avec tuberculine à 100 unités seule : les deux réactions étaient négatives. Chez ce malade également on avait la notion d'une tuberculose pulmonaire bacillifère dans les antécédents.

OBSERVATION N°2 :

C.... Jacques, 34 ans n° 611368. En 1947, pleurésie séro-fibrineuse. En 1951 et 1952, tuberculose pulmonaire avec bacille dans l'expectoration traitée par cure sanatoriale, par PAS buccal et streptomycine intramusculaire.

En janvier 1958, au décours d'un épisode infectieux fébrile, qui a fait évoquer la possibilité d'une reprise évolutive de la tuberculose pulmonaire, on découvre une splénomégalie et une hyperleucocytose à 60.000 globules blancs. Le malade subit d'abord une irradiation splénique qui entraîne une amélioration clinique et hématologique. Mais en septembre 1958, reprise évolutive traitée par Myleran, 3 comprimés par jour. Nouvelles remission. Reprise évolutive en janvier 1961 révélée par une sciatique droite qui conduit à reprendre le Myleran. 3 comprimés par jour. C'est à cette époque qu'est pratiquée l'étude des réactions tuberculiniques chez ce malade qui se révèlent négatives à 100 unités. On pratique alors

l'injection du mélange tuberculine + hydrocortisone en intra-dermo avec injection témoin de tuberculine seule du côté opposé. Les deux réactions sont négatives.

INTERPRETATION DES RESULTATS

I - CANCER ET INTRA-DERMO-REACTION A LA TUBERCULINE.

Les réactions tuberculiniques chez les cancereux du groupe masculin se sont montrées positives à des taux tout à fait comparables à ceux d'une population témoin. Cependant, l'attention est attirée sur le chiffre assez élevé de réactions positives chez les malades atteints du cancer O.R.L. L'étude des dossiers de ces 50 malades montre plus fréquemment qu'au cours d'autres localisations des antécédents de tuberculose pulmonaire et assez nombreux sont les malades qui ont une tuberculose évolutive nécessitant un traitement parallèle à celui de leur épithélioma.

Il n'en est pas moins vrai que les chiffres ne sont que légèrement supérieurs à ceux observés dans les autres groupes masculins et que les différences observées ne sont pas significatives du point de vue statistique. Ils doivent donc être interprêtés avec prudence et, si possible, complétés par un plus grand nombre de malades. D'ailleurs le groupe de malades atteints de cancer de l'oesophage

qui rassemble des sujets très comparables aux malades atteints de cancer O.R.L. du point de vue social dans un centre anti-cancéreux comporte une forte proportion de malades à antécédents tuberculeux; et pourtant le taux de positivité est légèrement plus faible. Un de nos malades du groupe des oesophages a même subi trois intra-dermo-réactions à 100 unités avant de présenter une réaction positive. Or, il avait des antécédents tuberculeux récents, et s'il avait perdu 17 kilogs depuis le début de sa maladie, il pesait encore au moment de l'intra-dermo-réaction 95 kilogs et n'était pas cachectique.

La cachexie ne nous a pas semblé intervenir de façon déterminante ou tout au moins très fréquente. Il s'est trouvé parmi nos malades atteints de cancer de l'oesophage un nombre important de sujets très dénutris qui présentaient pourtant des réactions positives. La rapidité avec laquelle ces malades perdent du poids intervient peut-être dans l'inhibition de leur allergie cutanée tuberculinique. Il faudrait supposer qu'une cachexie rapide ne s'accompagne pas de négativité alors que l'amaigrissement lent et progressif étalé sur des mois ou des années aboutirait à la perte de l'allergie tuberculinique. Certains malades pré-agoniques et cachectiques étaient encore positifs.

L'âge intervient sûrement, nos chiffres sont démonstratifs sur ce point et confirment ce que l'on sait depuis longtemps, tant chez l'homme que chez la femme.

Dans le groupe féminin par contre, nous avons vu que le cancer du sein très évolué avec récidive et métastase comprenait une forte proportion de sujets négatifs (57 % contre 27% pour les formes non récidivées et non métastasées). Bien que les chiffres soient loin de la limite de la signification, ils méritent d'être analysés. On est évidemment tenté de voir dans le cancer du sein une variété de tumeur maligne capable d'atteindre sévèrement l'hôte. Il s'agit d'un cancer hormono-détendant, subissant au cours de son évolution des poussées évolutives parfois pseudo-inflammatoires, métastasant souvent de façon diffuse, capables d'évolution foudroyante, fébrile et cachec-

tisante, s'accompagnant enfin de perturbations humorales dont on cherche à définir la valeur pronostic. Dans ces conditions l'effacement de la réaction cutanée tuberculinique semblerait s'inscrire dans un contexte biologique particulier.

En fait, en reprenant le détail de nos malades, nous constatons que la plupart de celles qui présentent récidives ou métastases, ont ou viennent d'avoir un traitement par corticoïdes. Un certain nombre d'entre elles ont même subi une hypophysectomie par implantation de matériel radio-actif intrahypophysaire et comme tel sont traitées par corticoïdes. Il est probable que ce traitement par corticoïdes qui se veut substitutif dépasse légèrement dans bon nombre de cas son rôle et réalise une cortico-thérapie modérée qui s'ajoute aux effets de l'hypophysectomie. Dans ces conditions, il ne serait pas étonnant que ces malades présentent une réaction négative comme l'ont montré la grande majorité des auteurs qui ont étudié l'allergie tuberculinique sous cortico-thérapie Néanmoins, il serait intéressant de poursuivre les investigations chez ces malades pour faire la part de ce qui pourrait revenir aux corticoïdes et au cancer lui-même.

II - HODGKIN ET INTRA-DERMO-REACTION A LA TUBERCULINE

L'interprétation qui est généralement donnée de la négativité de la cuti-réaction au cours de la maladie de Hodgkin est que celle-ci est une maladie anergisante au même titre que, chez l'enfant, la rougeole ou la coqueluche. Certains auteurs considérant toutes les "réticuloses" constatent entre autres points communs la négativité de la cuti-réaction.

Le mécanisme de cette anergie est obscur et deux hypothèses s'affrontent.

Pour les uns, l'atteinte du système réticulo-endothélial est responsable de la baisse des défenses immuni-

taires de l'organisme; hypothèse logique étant donné le rôle des cellules réticulaires dans l'élaboration des anticorps.

C'est ainsi que SCHIER (1954 et 1956) note une diminution de la réponse à plusieurs antigènes injectés par voie intradermique à des malades atteints de maladies de Hodgkin. Il s'agit d'antigènes de virus ourlien, de candida albicans, de trichophytum gypseum, de liquide allantoïque, d'embryon de poulet. La négativité de l'intradermo-réaction à la tuberculine s'inscrit dans une diminution globale de la réactivité cutanée. L'auteur pense qu'il y aurait surtout un défaut dans la production d'anticorps circulant. Pour d'autres auteurs (Rottino et Hoffmann) il n'y a pas de baisse d'anticorps circulant dans le serum des hodgkiniens.

PORTER (1955) rapporte un cas intéressant à ce sujet. Il s'agit d'un enfant ayant un taux de gamma globuline inférieur à 10 mg pour 100 cm3. Il vaccine l'enfant au B.C.G. et constate dix semaines après une réaction tuberculinique positive. En outre, les leucocytes de l'enfant vacciné font virer la cuti-réaction d'un sujet jusque là négatif. L'auteur conclut que la sensibilité tuberculinique ne nécessite pas de participation des gamma globulines. Ceci explique peut-être le contraste entre un taux normal d'anticorps circulant et la négativité des réactions cutanées tuberculiniques.

D'autres auteurs ont une interprétation différente. WELLS et WYLIE dans la maladie de Besnier-Boecq-Schaumann, admettent la présence dans le serum d'un facteur neutralisant la tuberculine d'où les réactions négatives. Et pour eux, le sarcoïdose n'est probablement pas la seule affection du groupe des réticuloses où cette condition peut être retrouvée.

Il s'agirait donc non plus d'un déficit mais de l'apparition d'une substance anormale. Celle-ci pourrait n'apparaître qu'à certains moments de l'évolution expliquant les variations parfois observées dans l'allergie tuberculinique.

tigène-anticorps, des constatations divergentes ont été faites.

Dans l'étude de l'anaphylaxie par exemple, Nelson, Fox et Freeman (1950), Mac Keown (1951) et Humphrey (1951) constatent l'atténuation ou la suppression du choc alors que Grabar, Benacerraf et Biozzi (1951) ainsi que Fischel (1950), Stoerk (1956) Harris et Harris (1950) constatent au contraire l'absence de modification sous l'influence de la cortisone. Les mêmes divergences sont constatées en ce qui concerne le taux d'anticorps circulant, les uns observant une baisse, les autres l'absence de modification. Halpern, Mauric, Holtzer et Briot (1951) font jouer à la cortisone un rôle dans la fabrication des anticorps et non dans le maintien de leur taux sérique.

Les mêmes divergences ne s'observent pas en ce qui concerne l'action de la cortisone sur la cuti-réaction tuberculinique, la grande majorité des auteurs observant une atténuation, voire une disparition de la réaction.

Des études histologiques nombreuses ont permis d'étudier le phénomène de plus près et de constater que les hormones intervenaient tant sur la composante vasculo-congestive (Derbès et coll. °1950, Gell et Hindé 1951, Lichtwitz, de Sèze et coll. 1951, Van Danzeisen 1953) que sur la composante cellulaire (Osgood et Favour 1951, Michael et Whorton 1951).

Il y a donc sous l'influence de la cortisone diminution de la congestion active et de l'oedème, diminution de la formation de tissu de granulation, réduction de l'infiltrat leucocytaire. Celui-ci selon Volmer (1951) prend même un caractère granulocytaire au lieu du caractère lymphomonocytaire habituel à la cuti-réaction.

L'action de la cortisone est expliquée de plusieurs manières : pouvoir antimitotique, diminution de la diapédèse et surtout de la perméabilité capillaire par inhibition de la leucotaxine (Gastinel).

L'action de la cortisone et de l'hydrocortisone nécessite l'intégrité absolue du groupement fonctionnel de la molécule selon Long (1954) qui fait intervenir dans le mécanisme d'action de ces hormones le glutathion.

Il semble donc en définitive que rien ne permet d'affirmer que la cortisone intervient directement dans l'étape immunologique de la cuti-réaction mais qu'elle intervient seulement dans ses effets visibles, c'est-à-dire dans la réaction inflammatoire. L'observation de Volmer est remarquable sur ce point : dans 3 cas, l'auteur constate une réaction en deux temps après injection intradermique du mélange tuberculine + cortisone, ce qui laisse supposer que la tuberculine reste inactive dans la peau jusqu'à ce que la cortisone étant éliminée, le processus normal peut se réaliser.

CONCLUSION

I - Nous avons étudié la dilution minima active de tuberculine purifiée chez 213 malades atteints de cancers épithéliaux divers, et nous pouvons conclure :

- que la fréquence globale des réactions positives n'est ni plus ni moins fréquente que dans une population témoin.

- que la sensibilité à la tuberculine purifiée à dose croissante n'est pas sous la dépendance de telle ou telle localisation du cancer chez ces malades.

- que l'amaigrissement souvent considérable n'augmente pas dans notre échantillonnage la proportion de négativité.

- que l'âge intervient en augmentant comme chez les sujets sains le nombre de cas négatifs.

- que le degré d'évolution du cancer et sa diffusion métastatique n'influe pas sensiblement l'allergie cutanée

tuberculinique sauf peut-être le cancer du sein chez la femme; mais nous disposions d'un trop petit nombre de malades pour pouvoir l'affirmer statistiquement.

II - Dans notre groupe de 33 hémolymphopathies malignes comprenant 17 maladies de Hodgkin, nous avons 66 % de réactions négatives à 100 unités pour un âge moyen de 42,1 an.

Sur nos 17 maladies de Hodgkin, 13 étaient négatifs à 100 unités, 3 malades positifs à 10 unités et 1 malade positif à 100 unités seulement.

Mais il nous a semblé que la maladie de Hodgkin n'était pas la seule affection maligne du système hémolymphopoïétique à pouvoir s'accompagner de la négativité des réactions cutanées tuberculiniques. Nous rapportons deux observations de malades atteints de leucoses myéloïdes ayant tous deux des antécédents de tuberculose pulmonaire ayant fait l'objet d'un contrôle bactériologique et présentant des réactions négatives à 100 unités à deux reprises.

III - Certains auteurs ayant obtenu une exagération ou une réapparition des réactions cutanées tuberculiniques sous l'action de la cortisone locale, nous avons tenté de reproduire ces résultats sur 10 malades. Aucun de nos malades n'a réagi positivement après cortisone locale, que celle-ci soit appliquée par badigeonnage (5 cas), qu'elle soit injectée en sous-cutanée dans la zone où sera faite l'intra-dermo-réaction à la tuberculine (4 cas) ou qu'elle soit injectée par voie intra-dermique mélangée à la tuberculine.

Vu, le Président de Thèse

Pr. J. BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - APPELMANS M.
La tuberculose et le cancer. Etude expérimentale
Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer 23, 101, 24, 1934

2 - BASTAI P.
Anergia tubercolare e lingogranuloma maligno
Gazz. d. Osp. 45, 915, 1924

3 - BELLETOILLE P.
La négativité de la cuti-réaction à la tuberculine
Essais de réactivation par l'histamine.
Thèse Paris n° 79, 1938

4 - BERNARD E., et KREIS B.
Action de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse.
Rev. de la tuberculose 15, 802, 1951

5 - BERNARD J.
Les maladies du sang.
Flammarion Ed. 1 vol. Paris

6 - BLOCH R.B., VENNESLAND K. & GURNEY C.
The effect of cortisone on tuberculosis in the guinea Pigs.
J. Lab. & Clin. Med. 38, 133, 1951

7 - BOURGEOIS P. & VICDUPONT
ACTH cortisone et tuberculose pulmonaire. Recherches cliniques et expérimentales.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 68, 895, 1952

8 - BOVORNKITTI S., KANGSADAL P., SATHIRAPAT P. OONSUMBATTI P.
Reversion and reconvertion rate of tuberculin skin reaction in correction with the use of prednisone
Dis. Chest. 38, 51-55, 1960

9 - BRYGOO P.R.
Action de la cortisone sur l'I.D. réaction tuberculinique et la prémunition par le B.C.G.
Presse Med. 37, 768, 1953 (Mai)

10 - BRYGOO P.R.
Effect de la cortisone sur l'infection expérimentale du cobaye vacciné par le B.C.G.
Ann. Institut Pasteur 84, 924, 1953

11 - BUNN P. & DROBECK B.
Use of the rabbit eye as tissue to study tuberculosis III : effect of adrenal hormones upon the course of disease and certain immunologic réponses.
Am. Rev. Tub. 66, 175, 1952

12 - CANETTI G.
L'allergie tuberculeuse chez l'homme.
Flammarion Edit. Collection Inst. Pasteur, 1 vol
Paris 1946

13 - CARLSON H.A. & BELL E.T.
A statistical study of the occurence of cancer and tuberculosis in 11.195 post mortem examination
J. Cancer Res. 13, 126-135, 1929

14 - CENCI G.P. & FABIANI F.
Ricerce sull'allergometria tubercolare con esoprotene M.D.C. in malati, effeti da emopatie linfopatie e tumori. Minerva Medica 2, 995-1002, 1952

15 - CENTANNI B.
Cancro e tuberculosi.
Studium 21, 102-109, 1931

16 - CENTANNI E. & REZZESI F.
Etudes expérimentales sur l'antagonisme entre la tuberculose et le cancer.
Les néoplasmes 5, 211-25, 1926

17 - CHEVALLIER P. & BERNARD J.
La maladie de Hodgkin. Lymphogranulomatose maligne.
Masson & Cie Edit. 1 vol. Paris 1932

18 - CHERRY T.
The tubercle bacillus and cancer in mice.
Med. J. Australia 1, 160, 1929

19 - CITRON K.M. & SCADDING J.G.
The effect of cortisone upon the reaction to the skin to tuberculin in tuberculosis and sarcoïdosis.
Quart. J. Med. 26, 277, 1957 (Juil.)

20 - COOPER I.G.
The association of tuberculosis and carcinoma.
Amer. Rev. of tuberculosis 25, 108, 52, 1932

21 - COSTE F., BOURGEOIS P., GALMICHE P., VIC-DUPONT., OLLON R.H., Melle NAHEL & BLATRIX C.
Action de la cortisone et de l'ACTH a) sur la tuberculose expérimentale du cobaye. b) sur l'allergie tuberculinique de l'homme et du cobaye.
Rev. de la Tuberc. 15, 698, 704, 1951

22 - DABNEY W.M.
Tuberculosis and cancer. A possible explanation of the long discussed question of their the suggestion of the use of tuberculin for the prevention of the recurrence of cancer.
Med. Res. 90, 804, 1916

23 - DANZEISEN R. Von
Der einfluss von cortison und ascorbinsaüre auf die tuberkulin reaktion im tierversuch.
Schweiz. Ztschr. Tuberk. 10, 353-1953

24 - DERBES V.J., DENT J.G., WEAVER N.K., & VAUGHAN D.D.
Response of tuberculin skin test to ACTH and cor-

tisone in tuberculous Guinea Pigs.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 75, 423, 1950 (Nov.)

25 - DUBIN I.N.
The poverty of the immunological mechanism in patients with Hodgkin's disease.
Ann. Int. Med. 27, 898, 913, 1947

26 - DWORIN M., DIAMOND H.D. & CRAVER L.F.
Hodgkin disease and allergy
Cancer 8, 128-31, 1955

27 - ENNUYER A. & BACQ J.
Les réactions tuberculiniques de cinquante malades atteints de lymphogranulomatose maligne.
Sem. Hop. Paris 33, 1022-26, 1957

28 - EVEN R., SORS C. DELANDE A., ROUJEAU J., TROCME Y. & COMMARE G.
La place des hormones hypophysosurrénales dans le traitement de la tuberculose. Etude clinique, anatomopathologique et experimentale.
Rev. de la Tubercul. 19, 1249, 1955

29 - FABIANI F. & PASQUALI G.
Allergia infratubercolinica nel linfogranuloma maligno.
Sez. Med. 63, 393-404, 1956

30 - FABIANI G., PASQUALI G., PAULUZZI S. & SERVI M.
Raffronti tra cutireattivita ad antigeni streptococcici e tubercolinici nel morbo di Hodgkin e in altre malattie.
Prog. Med. 12, 709, 15, 1956

31 - FAIRLEY G.H. & MATHIAS J.Q.
Cortisone and skin sensitivity to tuberculin in reticuloses.
British. Med. J. 5196, 433-36, 1960

32 - FISCHEL E.E.
The relationship of adrenal cortical activity to immune responses.
Bull. N.Y. Acad. Med. 26, 255, 1950

33 - FOULON P.
La place nosologique de la lymphogranulomatose
Paris, Thèse n° 496, 1932

34 - GADRAT J. & FABRE P.
L'intradermoreaction à la tuberculine dans la maladie de Hodgkin. Etude des lésions histologiques.
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil. 3, 703-6, 1936

35 - GASTINEL P., FASQUELLE R. & BARBIER P.
Elements d'immunologie générale.
Masson et Cie Edit. Paris 1955

36 - GELL P.G.H. & HINDE I.T.
The histology of the tuberculin reaction and its modification by hydrocortisone
Brit. J. Exper. Path. 32, 516-1951

37 - GELL P.G.H. & HINDE I.T.
The effect of cortisone on the histology of the tuberculin reaction
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch, 8, 200, 1952

38 - GELL P.G.H. & HINDE I.T.
The effect of cortisone on macrophage activity in mice
Brit. J. Exper. Path. 34, 273, 1953

39 - GOLDMAN L., PRESTON R.H., ROCKWELL E. & BASKETT J.
Inhibition of tuberculin reaction by local injection of coumpound. F.
J.A.M.A. 150, 30, 1952

40 - GOLLI V., CHIPER P. & VELICHI N.
L'effet local de la cortisone sur la reaction cu-

tanée à la tuberculine.
Sem. Médicale 34, 397-99, 1958

41 - GONZALEZ MONTANER L.J. & BIONDINI B.
Local action of dexamethasme on the Mantoux intradermoreaction
Sem. Medica (Buenos-aires) 116, 1054-55, 1960

42 - GONZALEZ MONTANER L.J. & BIONDINI B.
El efecto local de la prednisolona sobre la intradermoreaction de mantoux.
El dia Médico 31, 1959 (27 avril).

43 - GRABAR, BENACERRAF & BIOZZI
In GASTINEL p.229
Ann. Inst. Pasteur 81, 187, 1951

44 - HALPERN, MAURICE, HOLTZER & BRIOT
In GASTINEL p.229
S.R. Soc. Biol. 145, 879, 1951

45 - HARRIS T.N. & HARRIS S.
Effect of cortisone on some reaction of hypersensitivity in laboratory animals.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 186-89, 1950

46 - HOFFMANN G.T. & ROTTINO A.
Studies of immunologic reactions of patients with Hodgkin's disease. Antibody reaction to thyphoïd immunization
Arch. Inter.Med. 86, 872-76, 1950

47 - HOUGHTON L.E. & DAVIES D.
The effect of cortisone in B.C.G. vaccination in Guinea Pigs. Tubercle (London) 35, 2, 1954

48 - HOUGHTON L.E.
Combined corticotrophin therapy and chemotherapy in pulmonary tuberculosis (with special reference to hypersensitive reactions) Lancet 1, 595-97, 1954

49 - HOYLE C., DAWSON J., MATHER G.
Skin sensitivity in sarcoïdosis
Lancet 2, 164-68, 1954

50 - HUGUENIN R. & DUPONT Y.
La cuti-réaction à la tuberculine et ses variations dans les polyarthrites chroniques.
Rec. des Com. au III cong. Int. du Rhumatisme p.252, Paris 1952

51 - HUGUENIN R., FAUVET J. & BOURDIN J.
Cancer et tuberculose
Sem. Hop. Paris 25, 3016, 949

52 - HUGUENIN R. & FOULON P.
Quelques recherches biologiques dans la lympho-granulomatose
Ann. Anat. Path. 8, 980, 1931

53 - HUMPHREY J.H.
The effect of cortisone upon some experimental hypersensitivity reaction
Brit. J. J. Exp. Path. 32, 274, 1951

54 - HUNTER D. & HILL J.M.
Properdin assay and levels in various blood diseases
Amer. J. Clin. Path. 29, 128-34, 1958

55 - ITELSON T.
La réaction tuberculinique dans la maladie de Hodgkin
Sem. Med. 27, 388-89, 1951

56 - JACKSON H. & PARKER F.
Hodgkin's disease and alliad disorders
Oxford University Press. N.Y. 1947

57 - JOUSSET A.
La valeur diagnostique des cutiréactions à la tuberculine chez l'adulte. L'allergie accidentelle.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1, 834, 1926

58 - KAWAMURA I. & TATAI K.
Local effect of hydrocortisone. II. Inhibitory effect of hydrocortisone acetate with its graded doses on old tuberculin skin reaction.
Endoc. Jap. 1, 57, 1954

59 - KELLY W.D., GOOD R.A. & VARCO R.L.
The altered response to skin homografts and to delayed allergens in Hodgkin's disease.
Clin. Cong. of the Am. Collège of Surg. :Surg. forum 9, 785, 89, 1958

60 - LEMAISTRE C.A., TOMPSET R., MUSCHENHEIN C. MOORE J.A. & Mc DERMOTT W.
Effects of adrenocorticotropic hormone and cortisone in patients with tuberculosis
J. Clin. Investigation 30, 445, 1951

61 - LEVY D., RUSSEL W.F., Jr HOLLIFIED W.C. MOTAMEDI G. & MIDDELBROOK G.
The effect of tropical hydrocortisone acetate ointment on the tuberculin skin reaction.
Amer. Rev. Resp. Dis. 80, 587-919, 1959

62 - LEVY D., RUSSELL W.F. Jr.
The effect of topical hydrocortisone acetate ointment at the site of intracutaneous tuberculin reaction.
Amer. Rev. Tuber. 79, 666-68, 1959

63 - LICHTWITZ A., de SEZE S., THIERY G., HIVEO D. & DELAVILLE M.
Steroïdes hormonaux et reaction inflammatoire
Sem. Hop. 27, 3337-54, 1951

64 - LONG D.A. & SPENSLEY P.C.
Specificity of cortisone and hydrocortisone in depressing sensitivity to tuberculin in Guinea Pigs
Lancet 1, 645-647, 1954

65 - LOVELL R.R.H., GOODMAN H.C., HUDSON B., ARMITAGE P. & PICKERING G.W.
The effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on experimental inflammation in the human skin.
Clin. Scienc. 12, 41, 1953

66 - LUBARSCH O
Veber den primaren krebs des Ileum nebst Bernerkungen über das glüchzeitige Vorkommen von krebs und tuberkulose
Arch. Path. Anat. u. Physiol.. 111, 280, 1888

67 - Mc KEOWN
In GASTINEL p.229
British J. Exp. Path. 83, 25, 1952

68 - MICHAEL M. Jr. & WHORTON C.M.
Delay of the early inflammatory response by cortisone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 754, 1951

69 - NELSON C.T., FOX & FREEMAN
In GASTINEL p.229
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 181, 1950

70 - NOBECOURT P., MARTIN R., FOULON P. LIEGE R., & STRANNOPOULOS
Considérations cliniques anatomiques et expérimentales sur trois cas de lymphogranulomatose chez l'enfant.
Ann. Med. 18, 595, 1930

71 - OPHULS W.
A statistical survey of three thousands autopsies.
Standord Univers. Press. 131,-357, 1926

72 - OSGOOD C.K. & FAVOUR C.B.
The effect of adrenocorticotropic hormone on inflammation due to tuberculin hypersensitivity and turpentine and on circulating antibody levels
J. Exp. Med. 94, 415, 1951

73 - PARAF J., DESBORDES J., FOURNIER E., ALIX D., ROSENBERG E., BLOMET J.
Contribution à la connaissance des tuberculines qet de l'allergie tuberculinique.
Rev. de la Tubercul. 4, 305, 1956

74 - PEARL K., SUTTON A.C. & HOWARD W.C.
Experimental treatment of cancer with tuberculin.
Lancet 216, 1078, 1939

75 - PORTER H.
Congenital agammaglobulinemia a sex linked genetic trait and demonstration of delayed skin sensibility.
Am. J. Dis. child. 90, 617, 1955

76 - RAGAZZINI F. & LA GANZA C.
Local action of prednisolone on colchicine and tuberculin skin reactivity in infantil tuberculosis.
Riv. Clin. Pediat. 64, 201, 14, 1959

77 - RENAUD M.
La cuti-réaction à la tuberculine chez les cancéreux.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 2, 1441, 1926

78 - RODIONOVA E.I.
Effect of dimedrol on the development of tuberculosis reaction.
Bull. Eksp. Biol. Med. 48, 59-61, 1959

79 - ROSSI R. & BARTOLOZZI G.
Le modificazioni indotte dal prednisolone sulla reazione alla tubercolina.
Riv. Clin. Pediat. 58, 75, 1956

80 - ROTH M.
Veber das carcinom und dessen verhältniss zur tuberkulose in der pfarreilenggreis historich-statische studie. Friedrischs. Bl. F. Gericht. 11, 26, 1889

81 - ROTTA C.
Sulle scomparsa dell'anergia tubercolina in am malati di linfogranuloma maligno dopo trattamento rontgenterapico
Min. Med. 1, 601, 1931

82 - ROTTINO A. & HOFFMANN G.T.
Studies of immunological reaction of patients with Hodgkin's disease : the tuberculin reaction
Amer. J. Med. Science 220, 662-64, 1950 (Dec.)

83 - SCHIER W.W.
Cutaneous anergy and Hodgkin's disease
New Eng. J. Med. 250, 353-61, 1954

84 - SCHIER W.W., ROTH A., OSTROFF G.& SCHRIFT M.H.
Hodgkin's disease and immunity.
Amer. J. Med. 20, 94-99, 1956

85 - STEREN M.N. & GRICHEISER J.
Variation/of Mantoux intradermal reaction in patients treated with dexamethasone
Sem. Medica (B. Aires) 116, 647-49, 1960

86 - STOERK H.C.
Inhibition of the tuberculin reaction by cortisone in vaccinated Guinea Pigs.
Fed. Proc. 9, 345, 1950

87 - SUZUE K.
On the inter relation between carcinoma and tuberculosis
Gann. 4, 26-27, 1927 (Dec.)

88 - TEUTSCHLANDER
Antagonisme entre la tuberculose avancée et la tumeur de Rous. IIIè cong. Int. du Leenvenkoek Vereeniging : 96-100, 1930

89 - TORTAROLO E
Rilievi e considerazioni sul comportamento

dell'intradermoreazione alla tubercolina in 73 casi di linfogranuloma maligno.
Minerva Medica 50/53 :2184-89, 1959

90 - TRUELOVE L.H.
Enhancement of Mantoux reaction coincident with treatment with cortisone and predinisolone
British MedJ.5054, 1135-37, 1957

91 - VOLLMER H.
The local effect of cortisone on the tuberculin reaction.
J. Ped. 39, 22, 1951

92 - WALLNER L., THOMPSON J.R. & LICHTENSTEIN M.R.
Clinical and histopathologic study on the effect of cortisone and corticotropin on tuberculosis.
Amer. Rev. Tub. 66, 2, 161, 1952

93 - WELLS A.Q. &WYLIE J.A.H.
A tuberculin-neutralising factor in the serum of patients with sarcoïdosis.
Lancet 1, 439-441, 1949

94 - WESSLEN T.
Passive transfer of tuberculin hypersensitivity by viable lymphocytes from the thoracic duct.
Acta Tub. Scand. 26, 36, 1952

95 - ZAHN F.W.
Zu sammenstellung der im pathologischen Institut zur genf wahren 25 jahren zum sektion gekommenen tuberkulosefälle.
Munchen Med. Wehnsder 49-51, 1902

96 - ZAPATERO J;. ZAPATERO A., GARCIA MORENO F. & MONTURIOL J.M.
Corticotherapy and tuberculin allergy
Rev. Clin. Esp. 75, 159-166, 1959